

УДК 616:612.017.1; 618.1

Роль Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в развитии акушерской и гинекологической патологии

О.П. Лебедева¹, С.П. Пахомов¹, П.В. Калущий², П.А. Карпов¹, М.И. Чурносков¹, В.Н. Попов³

¹НИУ Белгородский государственный университет, Белгород, Россия; ²Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; ³Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Significance of the innate immunity Toll-like receptors in development of obstetric and gynecological disorders

O.P. Lebedeva¹, S.P. Pakhomov¹, P.A. Karpov¹, M.I. Churnosov¹, P.V. Kalutsky², V.N. Popov³

¹Belgorod State University, Belgorod, Russia; ²Kursk State Medical University, Kursk, Russia; ³Voronezh State University, Voronezh, Russia

Аннотация

В статье рассмотрены современные сведения о функциях Толл-подобных рецепторов слизистой оболочки женских половых путей и их роли в патогенезе акушерских и гинекологических расстройств: бесплодия, невынашивания беременности, гестоза, опухолей женских половых органов, а также патологии новорожденных.

Ключевые слова

Толл-подобные рецепторы (TLR), хламидиоз, невынашивание беременности, бесплодие, опухоли женских половых органов, заболевания, передаваемые половым путем.

Summary

The review considers recent data on Toll-like receptors functions in female reproductive tract and their role in development of obstetric and gynecological disorders: infertility, miscarriages, gestosis, tumors of female reproductive system, as well as pathology of newborns.

Key words

Toll-like receptors, chlamydiosis, miscarriages, infertility, tumors of female reproductive system, sexually transmitted diseases.

Слизистая оболочка женских половых путей является сложной системой, уникальность которой заключается в способности сохранять баланс между необходимостью адекватного иммунного ответа на патоген и иммунологической толерантностью к собственной микрофлоре и антигенам развивающегося плода. Механизмы антиинфекционной защиты слизистой половых органов и влияние на нее эндо- и экзогенных факторов изучены гораздо меньше, чем иммунная система кишечника, полости рта и бронхо-легочной системы, несмотря на ее критическую

значимость для воспроизводства человека как вида [1].

Быстрый иммунный ответ на инфекционный агент развивается благодаря факторам врожденного иммунитета, который представляет собой наследственно закрепленную систему защиты от патогенов, обеспечивающую распознавание и элиминацию патогенов в первые часы после их вторжения и выработку сигналов, обуславливающих формирование специфического иммунного ответа [2].

Система врожденного иммунитета включает в себя эпителиальный барьер, гуморальные

факторы (систему комплемента, лизоцим, растворимые белки – сурфактанты, дефензины, лизоцим и др.), клеточные элементы (естественные киллеры, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и др.) [3]. Эпителиальные клетки слизистой оболочки женских половых путей являются ключевым элементом системы врожденного иммунитета и первой линией антимикробной защиты. Их функция заключается не только в создании механического препятствия для проникновения патогенов, но и в распознавании структур микроорганизмов, с последующей секрецией цитокинов и запуском процесса воспаления. Распознавание микроорганизмов эффекторами врожденного иммунитета основано на детекции высококонсервативных структур, свойственных большой группе микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших). Эти структуры, постоянно присутствующие у многих микробных агентов (липополисахариды, флагеллин, нуклеиновые кислоты и др.), в отличие от специфических антигенов, разных для каждого микроорганизма, называются патоген-ассоциированными молекулярными образцами (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), а распознающие их рецепторы врожденной иммунной системы – образраспознающими рецепторами (pattern-recognition receptors – PRRs). Распознавание микроорганизмов системой врожденного иммунитета является пусковым моментом, обеспечивающим успешную защиту от патогенов.

Среди сигнальных рецепторов, расположенных на мембранах и в цитоплазме иммунокомпетентных клеток, выделяют 2 вида образраспознающих рецепторов – NOD-рецепторы (нуклеотидсвязывающие олигомеризующие домены – nucleotide-binding oligomerization domain) и Толл-подобные рецепторы [4]. NOD-рецепторы расположены в цитоплазме клеток хозяина и участвуют в распознавании пептидогликанов внутриклеточных бактерий. NOD1 распознает диаминопимелиновую кислоту, присутствующую в пептидогликане клеточной стенки грамотрицательных бактерий, а NOD2 – мурамилпептидные структуры клеточной стенки любых бактерий [2].

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), являются основными сигнальными рецепторами и экспрессируются внутриклеточно и на поверхности клетки на нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также натуральных киллерах [5, 6].

Впервые ген, кодирующий Толл-подобный рецептор, был описан в 1985 году Кристианой Нюсляйн-Фольхард у дрозофилы [7]. Обнаружив, что один и тот же ген кодирует формирование дорсо-вентральной полярности в эмбриогенезе и устойчивость к грибковым инфекциям у дрозофил, исследователь назвала это странным (нем. «*toll*»), тем самым дав название всей группе образраспознающих рецепторов. У человека гомологичный ген, кодирующий Толл-подобный рецептор 4, впервые описали R. Medzhitov и C. Janeway в 1997 году [8].

У млекопитающих описаны 11 Толл-подобных рецепторов, из них у человека встречаются 10. Эффекторными клетками врожденного иммунитета женских половых путей экспрессируют все 10 типов Толл-подобных рецепторов, каждый из которых связывается со специфическим лигандом (табл. 1.) [3, 9].

Распознавание бактериальных структур (липополисахаридов, липопотеина, флагеллина и т.д.) происходит через активацию TLR 1, 2, 4, 5 и 6 [10, 11]. Четыре Толл-подобных рецептора способны распознавать нуклеиновые кислоты – это TLR 3, 7, 8 и 9 [12, 13]. TLR7 и TLR8 распознают собственную и вирусную одноцепочечную РНК, а TLR9 связывает метилированную ДНК бактерий. TLR 3 способен распознавать двухцепочечную РНК вирусов, поэтому данный рецептор играет ключевую роль в противовирусном иммунном ответе [14].

Толл-подобные рецепторы, распознающие структуры клеточной стенки бактерий, экспрессируются преимущественно на поверхности клетки, в то время как TLR 3, 7, 8 и 9, способные связываться с нуклеиновыми кислотами, располагаются внутриклеточно на поверхности эндосом. Связывание внутриклеточных рецепторов с лигандами происходит только после их попадания в клетку. Принято считать, что это происходит двумя путями. Если нуклеиновые кислоты находятся вне клетки (например, высвобождаются из поврежденных тканей в результате каких-либо инфекционных или неинфекционных процессов), то они поглощаются путем эндоцитоза и презентуются внутриклеточным образраспознающим рецепторам. Нуклеиновые кислоты бактерий и вирусов, размножающихся непосредственно внутри клетки, захватываются мембранными везикулами и доставляются к TLR, находящимся в эндосомах. Внутриклеточное расположение TLR, распознающих нуклеиновые кислоты, по-видимому, призвано значительно ограничить контакт ли-

Таблица 1. Толл-подобные рецепторы (TLR) и их лиганды

Толл-подобные рецепторы	Лиганды	
	Экзогенные	Эндогенные
TLR1	триацетилированные липопротеиды (вместе с TLR2)	не обнаружены
TLR2	пептидогликан, липопептиды, липотейхоевая кислота, зимозан	не обнаружены
TLR3	двухцепочечная РНК	собственная РНК
TLR4	липополисахариды, паклитаксел (противоопухолевый препарат растительного происхождения)	белки теплового шока (Hsp60, Hsp 70, Hsp 90), сурфактантный белок А, белок HMGB1 фибриноген, фибронектин, олигосахариды гиалуроновой кислоты, эозинофильный нейротоксин
TLR5	флагеллин	не обнаружены
TLR6	диацетилированный липопроtein (вместе с TLR2)	не обнаружены
TLR7	одноцепочечная РНК	не обнаружены
TLR8	одноцепочечная РНК	не обнаружены
TLR9	неметилированная ДНК, герпесвирусная инфекция	аутоиммунный комплекс хроматина с иммуноглобулином G
TLR10	не обнаружены	не обнаружены

ганда и рецептора и тем самым предотвратить нежелательный или чрезмерный воспалительный ответ в организме хозяина [3].

Ранее считалось, что Толл-подобные рецепторы связывают только вещества, присущие вирусам, бактериям и простейшим, но отсутствующие у млекопитающих. Однако в настоящее время доказано, что некоторые из них могут быть активированы при связывании с эндогенными лигандами, высвобождающимися из собственных тканей при их повреждении [15].

Связывание TLR с лигандом приводит к выработке цитокинов и антимикробных пептидов, что происходит путем внутриклеточной передачи сигнала двумя возможными путями (рис. 1). Первый путь связан с включением адаптерного белка MyD88 (белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88), который активирует ядерный транскрипционный фактор NF- κ B, инициирующий в ядре транскрипцию генов провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов. Кроме того, TLR3 и TLR 4 способны запускать иммунный ответ по MyD88-независимому пути. Он осуществляется посредством адаптерного белка, индуцирующего интерферон-1 β (Toll/IL-1 domain-containing adaptor inducing interferon-1 β , TRIF), что приводит к фосфорилированию интерфе-

рон-регулирующего фактора-3 (IRF-3). Альтернативный путь стимулирует выработку интерферонов I типа и активацию интерферон-индуцируемых генов [2, 16].

Роль Толл-подобных рецепторов в развитии гинекологической патологии

Эпителиальные клетки женских половых путей играют важную роль в защите от половых инфекций. Большинство исследований, посвященных экспрессии TLR при половых инфекциях, касались хламидиоза, трихомониаза и гонореи, как наиболее клинически значимых заболеваний [17].

О.А.Ганковской с соавт. (2008) было показано, что экспрессия TLR1 и TLR 2 в эпителии слизистой цервикального канала достоверно увеличивается при наличии урогенитальной инфекции, что приводит к активации синтеза антимикробных пептидов и провоспалительных цитокинов [18]. В работах P.Fisette et al. (2003) также было показано, что распознавание липопротеидов *Neisseria gonorrhoeae* происходит путем их связывания с TLR1 и TLR2 [19]. В распознавании хламидийной инфекции участвуют 3 типа Толл-подобных рецепторов: TLR2 (лиганд – пептидогликан), TLR4 (лиганды – липополисахарид и белки теплового шока) и TLR9

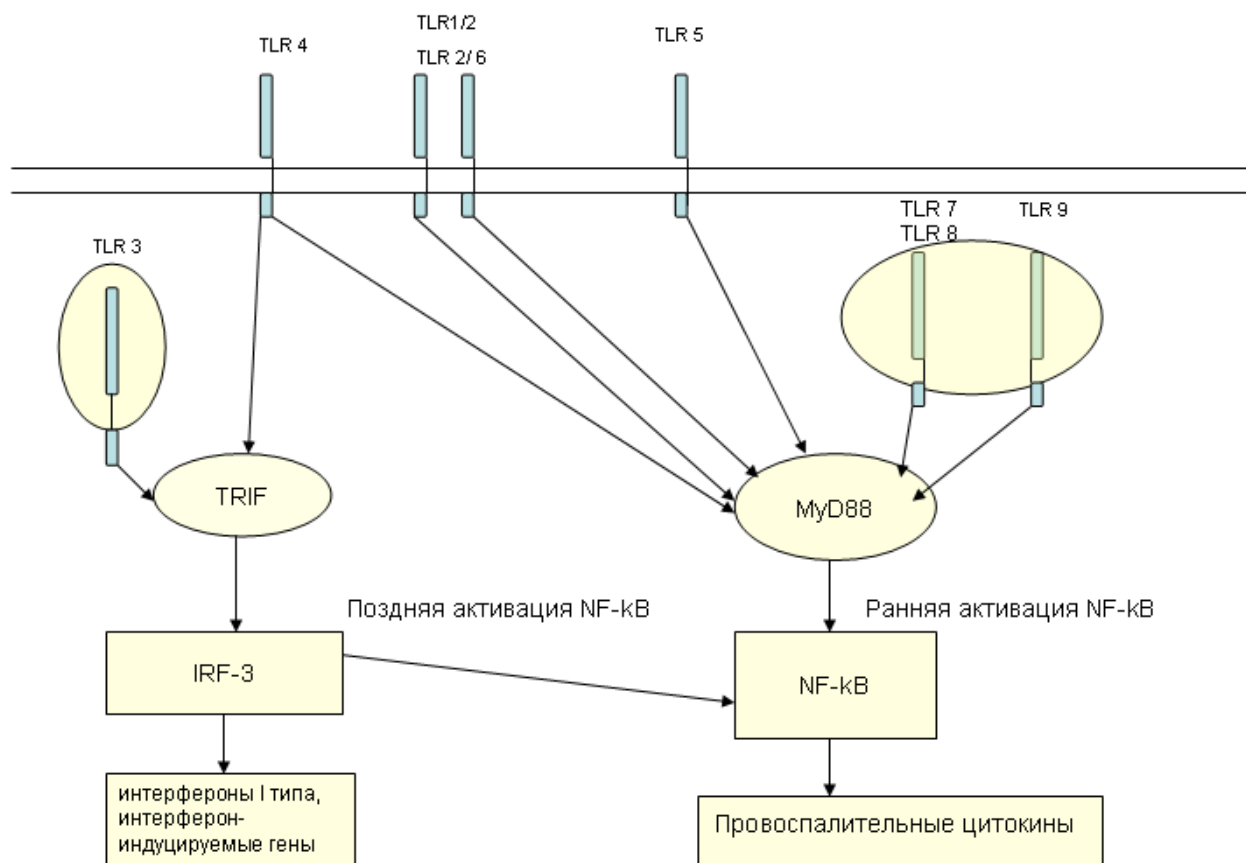


Рис. 1. MyD88-зависимый и MyD88-независимый сигнальные пути Толл-подобных рецепторов

Примечание: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 – мембранные Толл-подобные рецепторы 1, 2, 4, 5 и 6; TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 – цитоплазматические Толл-подобные рецепторы 3, 7, 8 и 9; MyD88 – белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88; TRIF – адаптерный белок, индуцирующий интерферон – 1 β (Toll/IL-1 domain-containing adaptor, inducing interferon-1 β); IRF-3 – интерферон-индуцирующий фактор-3; NF-kB – ядерный транскрипционный фактор.

(лиганд – ДНК хламидий). При этом, несмотря на то, что TLR9 экспрессируется эпителиоцитами слизистой оболочки матки, его роль в патогенезе хламидийной инфекции практически не изучалась [20]. Что касается TLR2 и TLR4, то данные об их экспрессии в эксперименте на мышах и в культуре клеток человека имеют различия. Так, эксперименты с линией мышей, нокаутированных по гену TLR2, показали, что в случае их заражения *Chlamydia muridarum* уровни провоспалительных цитокинов, объем секрета и выраженность воспалительного процесса в маточных трубах были значительно ниже, чем у нормальных мышей контрольной группы, при этом количество возбудителя в обеих группах не отличалось. У мышей, нокаутированных по гену TLR2, достоверных различий в выраженности воспалительной реакции по сравнению с нормальной

линией мышей не отмечалось [21]. Эти данные позволяют предположить, что различия в экспрессии TLR2 могут влиять на степень выраженности воспалительного процесса при одинаковом количестве патогена.

В работах на культурах клеток человека было показано, что в распознавании *Chlamydia trachomatis* участвуют не только TLR2, но и TLR4. Так, O'Connell et al. (2006) показали, что хламидии активируют иммунный ответ в культуре эмбриональных клеток почки HEK-293 через связывание с TLR2 [22], а белок теплового шока хламидий Hsp60 через TLR4 активирует NF-kB, что приводит к увеличению секреции интерлейкина-8 [23]. Роль TLR в возникновении спаечного процесса в маточных трубах подлежит дальнейшему изучению, однако результаты последних исследований, касающиеся полиморфизма генов TLR9, TLR4, CD 14 и NOD2 у

пациенток с хламидийной инфекцией, показывают, что наличие измененных пар нуклеотидных последовательностей двух и более из них увеличивает риск развития спаечного процесса маточных труб [24].

В работах, посвященных трихомониазу, было показано, что на поверхности возбудителя *Trichomonas vaginalis* находятся сложные углеводы, в частности, липофосфогликаны, которые способны распознаваться Толл-подобными рецепторами. R.Fichorova et al. (2006) в экспериментах на культуре эмбриональных клеток влагалищного и цервикального эпителия показали, что их культивирование с нецитотоксическими дозами липофосфогликана в течение 6 и 24 часов вызывало значительное дозозависимое увеличение уровней хемокинов: интерлейкина-8 (IL-8) и макрофагального воспалительного протеина-3 α (MIP-3 α), а после блокады адаптерного белка MyD88 секреция вышеуказанных хемокинов значительно снижалась [25]. Блокирование же NF-kB приводило к полному прекращению секреции данных хемокинов. На основании полученных выводов было сделано заключение, что липофосфогликаны способны запускать как MyD88-зависимый, так и MyD88-независимый пути активации синтеза цитокинов. IL-8, в свою очередь, является основным хемокином, способным осуществлять рекрутинг нейтрофилов в очаг воспаления, а также способен активировать репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [26, 27]. MIP-3 α осуществляет рекрутинг предшественников дендритных клеток в очаг воспаления, их переход через базальную мембрану на поверхность эпителия и созревание [28]. Дендритные клетки являются антиген-презентирующими клетками, играющими значительную роль в заражении ВИЧ как путем прямого инфицирования, так и путем захвата вирусных частиц с последующей их презентацией Т-лимфоцитам в лимфоузлах [29]. Поэтому высокий риск заражения ВИЧ среди пациентов с трихомониазом, подтвержденный клиническими наблюдениями [30], связан с активацией системы врожденного иммунитета посредством связывания липофосфогликанов трихомонад с TLR.

В распознавании вирусной инфекции эпителиальными клетками женских половых путей значительную роль играет TLR3, активация которого индуцирует секрецию IL-6, IL-8 и гранулоцитарного хемотаксического протеина-2

[31]. Обработка эмбриональных клеток эндометрикса, зараженных вирусом простого герпеса 2 типа, полицитидиловой кислотой (poly I:C) значительно снижает возможность передачи вирусов вследствие выработки цитокинов и интерферонов [32].

Последние исследования показали, что TLR также играют роль в возникновении опухолевых процессов. Так, эпителиальные клетки при раке молочной железы реагируют повышением продукции цитокинов в ответ на липополисахариды, что позволяет сделать вывод об экспрессии на их поверхности TLR4 [33]. TLR9 обнаружен в культуре клеток опухоли молочной железы и в опухолевых тканях, полученных интраоперационно [34]. TLR4 экспрессируются клетками рака яичника. Доказано, что липополисахариды индуцируют в этих клетках продукцию провоспалительных цитокинов, способствуют росту опухоли и обеспечивают невосприимчивость к противоопухолевому препарату паклитакселу (таксолу) [35, 36]. Экспрессия мРНК всех 10 TLR выявлена у линии клеток рака шейки матки HeLa [37]. Было также показано, что экспрессия TLR5 и TLR 9 прогрессивно увеличивается в зависимости от степени дисплазии шейки матки, достигая максимума при инвазивном плоскоклеточном раке [38]. Полученные данные позволяют сделать вывод, что TLR5 и TLR9 играют значительную роль в прогрессировании диспластических процессов шейки матки и могут использоваться в качестве маркера плоскоклеточного рака шейки матки.

Кроме того, в клинических исследованиях и экспериментах на культуре клеток была доказана роль белка теплового шока HsP70 в развитии эндометриоза, что связано с активацией TLR4 и последующей продукцией цитокинов и факторов роста опухолей. Блокада TLR4 с помощью моноклональных антител значительно снижает продукцию цитокинов, что открывает возможность разработки новых лекарственных средств для лечения эндометриоза [39, 40].

Роль Толл-подобных рецепторов в развитии акушерской патологии

Исследования, проведенные на мышах, показали, что TLR играют роль в патогенезе преждевременных родов. Так, введение в полость матки TLR4-нормальных беременных мышей убитой нагреванием *Escherichia coli* приводило к преждевременным родам, в то время как у мутантной по TLR4 линии мышей такого эффек-

та не наблюдалось. Причиной преждевременных родов у нормальной линии мышей было увеличение синтеза простагландинов и провоспалительных цитокинов в миометрии и амнионе у нормальной линии мышей вследствие активации TLR4 липополисахаридами *E. coli* [41]. Кроме того, преждевременные роды возникают при активации TLR2 и TLR3 [42]. W.Zang et al. (2007) наблюдали случаи прерывания беременности и аномалии развития спиральных артерий у мышей после введения полицитидиловой кислоты (poly I:C), являющейся лигандом TLR3, на ранних сроках гестации, что также связано с усилением продукции провоспалительных цитокинов через раннюю и позднюю активацию NF- κ B [43].

Клинические исследования, проведенные у беременных и рожениц, также подтверждают ключевую роль TLR в развитии преждевременных родов инфекционного генеза. Было показано, что экспрессия TLR2 и TLR4 в децидуальной оболочке и плаценте увеличивается при преждевременных родах с развитием хориоамнионита [44]. Было предложено использовать определение экспрессии TLR2 в качестве маркера преждевременных родов у пациенток с внутриутробной инфекцией [45]. Кроме того, было показано, что к прерыванию беременности в I триместре может привести апоптоз клеток трофобласта, вызванный активацией TLR4 при связывании его с белком теплового шока хламидий Hsp 60 [46]. Пептидогликан грамположительных бактерий, который является лигандом TLR2, также может привести к апоптозу клеток трофобласта и раннему выкидышу. При этом активация TLR2 не ведет к существенному увеличению уровней провоспалительных цитокинов. Это свидетельствует, что именно апоптоз клеток трофобласта является причиной прерывания беременности [47].

Была изучена также роль TLR в патогенезе патологии новорожденных. В экспериментах на мышах было показано, что повреждения белого вещества головного мозга, часто встречающиеся при преждевременных родах, могут быть связаны с активацией TLR4 у плода. Было установлено, что низкие дозы липополисахаридов, не вызывающие тяжелых осложнений беременности, тем не менее способны значительно усиливать повреждения головного мозга плода гипоксического генеза на модели новорожденных мышей [48]. Полученные данные согласуются с клиническими

наблюдениями, в которых степень тяжести повреждений головного мозга у новорожденных зависит не только от факта преждевременных родов, но и от наличия инфекции.

Изучение активации TLR3 вирусами или полицитидиловой кислотой (poly I:C) у животных выявило их негативное влияние на поведенческие реакции потомства, что согласуется с клиническими исследованиями о способности вирусных инфекций вызывать не только прерывание беременности, но также шизофрению и аутизм [49, 50].

В настоящее время изучается роль TLR в патогенезе гестоза. В частности, U.Holmhuld et al. (2007) установили, что белок HMGB1, являющийся лигандом TLR4, в больших количествах экспрессируется в децидуальной оболочке у женщин с поздним гестозом, что может свидетельствовать о его роли в возникновении данной патологии.

Таким образом, система врожденного иммунитета женских половых путей представляет собой уникальный механизм распознавания патогенов. На основании результатов проведенных исследований можно утверждать, что образраспознающие рецепторы системы врожденного иммунитета играют ключевую роль в патогенезе акушерской и гинекологической патологии инфекционной и неинфекционной этиологии. Наличие полиморфизма генов TLR отчасти может объяснить различия в иммунном ответе на инфекционный агент и тот факт, что при одном и том же количестве возбудителя в одном случае возникает выраженная воспалительная реакция, а в другом – наблюдается бессимптомное носительство патогена. Однако для более целостной картины роли системы врожденного иммунитета в развитии патологии женской репродуктивной системы требуются дальнейшие клинические исследования, так как некоторые физиологические процессы, например, имплантация и плацентация, имеют различия у человека и животных. Кроме того, глубокое знание механизмов врожденного иммунитета позволит разработать новые подходы к лечению и профилактике трубного бесплодия, преждевременных родов, позднего гестоза и опухолей репродуктивной системы, основанных на разработке лекарственных средств и вакцин, стимулирующих или блокирующих функцию TLR.

Публикация выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-1564.2010.7

Литература

1. Fahey J., Schaefer T., Wira C. Sex hormones modulation of human uterine epithelial cells immune response. *FEMS Immunol and Med Microbiol Rew* 2003; 38: 13–22.
2. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоионфекционный. М: Практическая медицина; 2008.
3. Nasu K., Nahara H. Pattern recognition via Toll-like receptor system in the human female reproductive tract. *Mediators and Inflammation* 2010; ID 976024. doi: 10.1155/2010/976024.
4. Лебедева О.П., Калущий П.В., Пахомов С.П. и др. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция. *Научные Ведомости БелГУ. Медицина. Фармация.* 2009; 12 (67): 25–30.
5. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: Гэотар-медиа; 2007.
6. Hart O.M., Athie-Morales V., O'Connor G.M. et al. TLR7/8 mediated activation of human NK-cells results in accessory cell-dependent IFN-gamma production. *J Immunol* 2005; 175 (3): 1636–1642.
7. Anderson K.V., Bokla L., Nusslein-Volhard C. Establishment of dorso-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: the induction of polarity by the Toll-genes product. *Cell* 1985; 42: 791–798.
8. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway Jr. C.A. A human homologue of the *drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394–397.
9. Holmlund U., Wahamaa H., Bachmayer N., Bremme K., Sverremark-Ekstrom E., Palmblad K. The novel inflammatory cytokine high mobility group box protein 1 (HMGB1) is expressed by human term placenta. *Immunology* 2007; 122: 430–437.
10. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A. et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410 (6832): 1099–1103.
11. Takeuchi O., Hoshino K., Kawai T. et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999; 11 (4): 443–451.
12. Diebold S.S., Kashino T., Hemmi H. et al. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 2004; 303 (5663): 1529–1531.
13. Hemmi H. A., Takeuchi O., Kawai T. et al. Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000; 410 (6813): 740–745.
14. Bowie A.G., Haga I.R. The role of Toll-like receptors in the host response to viruses. *Molecular immunology* 2005; 42 (8): 859–867.
15. Koga K., Aldo P.B., Mor G. Toll-like receptors and pregnancy: Trophoblast as modulator of the immune response. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35 (2): 191–202.
16. Akira S., Hoshino K. Myeloid differentiation factor 88-dependent and -independent pathways in toll-like receptor signaling. *J Infect Dis* 2003; 187 (Suppl 2): S356–S363.
17. Horne A., Stock S., King A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract. *Reproduction* 2008; 135: 739–749.
18. Ганковская О.А., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Роль Толл-подобных рецепторов и дефенсинов в противомикробной защите урогенитального тракта женщин. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2008; 1: 46–50.
19. Fiset P.L., Ram S., Andersen J.M., Guo W., Ingalls R.R. The Lip lipoprotein from *Neisseria gonorrhoeae* stimulates cytokine release and NF- κ B activation in epithelial cells in a Toll-like receptor 2-dependent manner. *J Biol Chem* 2003; 278 (47): 46252–46260.
20. den Hartog J.E., Morre S.A., Land J.A. *Chlamydia trachomatis*-associated tubal factor subfertility: immunogenetic aspects and serological screening. *Human reproduction update* 2006; 12 (6): 719–730.
21. Darville T., O'Neill J.M., Andrews C.W. Jr., Nagarajan U.M., Stahl L., Ojcius D.M. Toll-like receptor-2, but not toll-like receptor-4, is essential for development of oviduct pathology in chlamydial genital tract infection. *Journal of Immunology* 2003; 171: 6187–6197.
22. O'Connell C.M., Ionova I.A., Quayle A.J., Visintin A., Ingalls R.R. Localization of TLR2 and MyD88 to *Chlamydia trachomatis* inclusions. Evidence for signaling by intracellular TLR2 during infection with an obligate intracellular pathogen. *Journal of Biological Chemistry* 2006; 281: 1652–1659.
23. Bulut Y., Faure E., Thomas L., Karahashi H., Michelsen K.S., Equils O., Morrison S.G., Morrison R.P., Arditi M. Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through toll-like receptor 4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway. *Journal of Immunology* 2002; 168: 1435–1440.
24. den Hartog J.E., Ouburg S., Land J.A., Lyons J.M., Ito J.I., Pena A.S., Morre S.A. Do host genetic traits in the bacterial sensing system play a role in the development of *Chlamydia trachomatis*-associated tubal pathology in subfertile women? *BMC Infectious Diseases* 2006; 6: 122. doi: 10.1186/1471-2334-6-122.
25. Fichorova R., Tifonova R., Gilbert R. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan triggers a selective upregulation of cytokines by human female reproductive tract epithelial cells. *Infection and Immunity* 2006; 74: 5773–5779.
26. Mukaida N. Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation. *Int J Hematol* 2000; 72: 391–398.
27. Narimatsu, R., Wolday D., Patterson B.K. IL-8 increases transmission of HIV type 1 in cervical explant tissue. *AIDS Res Hum Retrovir* 2005; 21: 228–233.
28. Caux C., Vanbervliet B., Massacrier C., Ait-Yahia S. et al. Regulation of dendritic cell recruitment by chemokines. *Transplantation* 2002; 73: S7–S11.
29. Lekkerkerker A. N., van Kooyk Y., Geijtenbeek T. B. Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. *Curr HIV Res* 2006; 4: 169–176.
30. Magnus M., Clark R., Myers L., Farley T., Kissinger P. J. *Trichomonas vaginalis* among HIV-infected women: are immune status or protease inhibitor use associated with subsequent T. vaginalis positivity? *Sex Transm Dis* 2003; 30: 839–843.
31. Nasu K., Itoh H., Yuge A., Nishida M., and Narahara H. Human oviductal epithelial cells express Toll-like receptor 3 and respond to double-stranded RNA: Fallopian tube-specific mucosal immunity against viral infection. *Hum Reprod* 2007; 22: 356–361.
32. MacDonald E.M., Savoy A., Gillgrass A. et al. Susceptibility of human female primary genital epithelial cells to herpes simplex virus, type-2 and the effect of TLR3 ligand and sex hormones on infection. *Biol Reprod* 2007; 77: 1049–1059.
33. Yu L., Wang L., Chen S. TLR, inflammation and tumor in the human female reproductive tract. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62: 1–8.
34. Merrell M.A., Ilvesaro J.M., Lehtonen N. et al. Toll-like receptor-9 agonists promote cellular invasion by increasing matrix metalloproteinase activity. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 437–447.

35. Kelly M.G., Alvero A.V., Chen R. et al. TLR-signalling promotes tumor growth and paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3859–3868.
36. Zaks-Zilberman M., Zaks T.Z., Vogel S.N. Induction of proinflammatory and chemokine genes by lipopolysaccharide and paclitaxel (Taxol) in murine and human breast cancer cell lines. *Cytokine* 2001; 15: 156–165.
37. Nishimura M., Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human Toll-like receptors and related genes. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 886–892.
38. Kim W.Y., Lee J.W., Choi J.J. et al. Increased expression of Toll-like receptor 5 during progression of cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Cancer* 2008; 18: 300–305.
39. Khan K.N., Kitajima N., Imamura T. et al. TLR4-mediated growth of endometriosis by human heat-shock protein 70. *Hum Reprod* 2008; 23 (10): 2210–2219.
40. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K. et al. TLR receptors in innate immunity: role of bacterial endotoxin and TLR 4 in endometrium, endometriosis and placenta. *Inflamm Immunol* 2007; 15: 56–68.
41. Wang H., Hirsch E. Bacterially-induced preterm labor and regulation of prostaglandin-metabolizing enzyme expression in mice: the role of toll-like receptor 4. *Biology of Reproduction* 2003; 69: 1957–1963.
42. Ilievski V., Lu S.J., Hirsch E. Activation of toll-like receptors 2 or 3 and preterm delivery in the mouse. *Reproductive Sciences* 2007; 14: 315–320.
43. Zhang J., Wei H., Wu D., Tian Z. Toll-like receptor 3 agonist induces impairment of uterine vascular remodeling and fetal losses in CBA x DBA/2 mice. *Journal of Reproductive Immunology* 2007; 74: 61–67.
44. Rindsjö E., Holmlund U., Sverremark-Ekström E., Papadogiannakis N., Scheynius A. Toll-like receptor-2 expression in normal and pathologic human placenta. *Human Pathology* 2007; 38: 468–473.
45. Романовская В.В. Прогностическое значение компонентов врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и HBD1) у беременных с высоким риском реализации внутриутробной инфекции. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2009.
46. Koga K., Mor G. TLR receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 587–600.
47. Abrahams V.M., Bole-Aldo P., Kim Y.M. et al. Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by TLRs. *J Immunol* 2004; 173: 4286–4296.
48. Hagberg H., Peebles D., Mallard C. Models of white matter injury: Comparison of infectious, hypoxic-ischemic, and excitotoxic insults. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 30–38.
49. Patterson P.H. Neuroscience. Maternal effects on schizophrenia risk. *Science* 2007; 318: 576–577.
50. Shi L., Fatemi S.H., Sidwell R.W., Patterson P.H. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci* 2003; 23: 297–302.

Сведения об авторах

Лебедева Ольга Петровна, НИУ Белгородский государственный университет, доцент кафедры акушерства и гинекологии, к.м.н.

Пахомов Сергей Петрович, НИУ Белгородский государственный университет, профессор кафедры акушерства и гинекологии, д.м.н., доцент

Калуцкий Павел Вячеславович, Курский государственный медицинский университет, проректор по научной работе и инновациям, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, д.м.н., профессор

Карпов Петр Александрович, НИУ Белгородский государственный университет, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, к.м.н., доцент

Чурносов Михаил Иванович, НИУ Белгородский государственный университет, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин, д.м.н., профессор

Попов Василий Николаевич, Воронежский государственный университет, зав. кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии, д.м.н., профессор

Адрес для корреспонденции:

308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ Белгородский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии, Лебедевой Ольге Петровне

Тел.: 8-951-158-97-99; (4722)26-85-91

E-mail: safonova2@yandex.ru

Поступила 15.02.2012 г.